

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 100 06 139 A 1**

(5) Int. Cl.⁷:
C 07 D 209/30
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
A 61 K 31/4045
// C07D 521/00

(21) Aktenzeichen: 100 06 139.7
(22) Anmeldetag: 11. 2. 2000
(43) Offenlegungstag: 16. 8. 2001

(71) Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Wiesner, Matthias, Dr., 55128 Mainz, DE; Goodman, Simon, Dr., 64347 Griesheim, DE; Gottschilch, Rudolf, Dr., 64354 Reinheim, DE

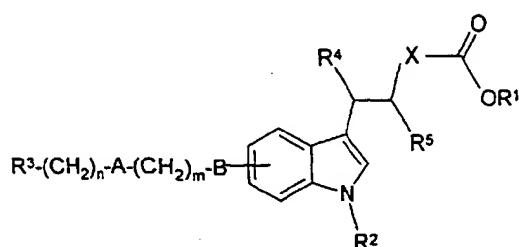
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US	38 22 275
US	31 61 654
WO	99 42 102 A1
WO	99 33 798 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Indol-3-yl-Derivate

(57) Indol-3-yl-Derivate der allgemeinen Formel I

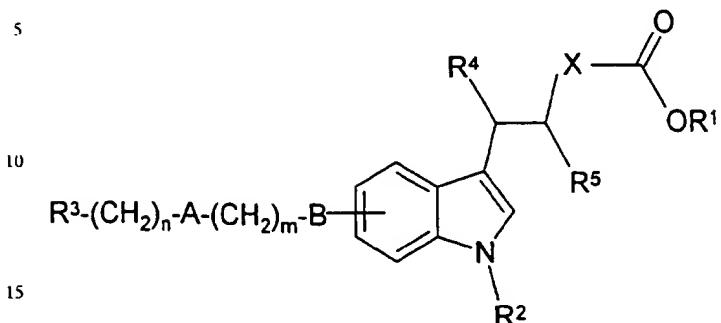


worin A, B, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n oder m die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate sind Integrinhibitoren und können zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Entzündungen, Tumoren, Osteoporose, rheumatischer Arthritis, makularer degenerativer Krankheit, diabetischer Retinopathie, Infektionen und Restenosie nach Angioplastie oder bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, eingesetzt werden.

DE 100 06 139 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Indol-3-yl-Derivate der Formel I



worin

- 20 A und B jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung,
X unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen oder eine direkte Bindung,
R¹ H, Z oder -(CH₂)_o-Ar,
R² H, R⁷ oder -C(O)Z,
R³ NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ oder Het¹,
- 25 R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)_o-Ar, -C(O)-(CH₂)_o-Ar, -C(O)-(CH₂)_o-R⁷, -C(O)-(CH₂)_o-
Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het,
R⁶ H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)_o-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het,
R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,
R⁸ Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)_o-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder
C(O)R¹,
- 30 R⁹ CN oder NO₂,
Z Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Aryl,
Hal F, Cl, Br oder I,
35 Het einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis
10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest
ein- oder zweifach durch R⁸ substituiert sein kann.
Het¹ einen mono- oder bicyclischen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder
zweifach durch Hal, R⁷, OR⁷, CN, NHZ oder NO₂ substituiert sein kann,
- 40 n 0, 1 oder 2
m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,
o 0, 1 oder 2
bedeuten,
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.
- 45 Teilweise ähnliche Verbindungen sind aus WO 99/30713 oder WO 94/12478 bekannt.
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere
solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle phar-
makologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wech-
selwirkungen der α v-, β 3- oder β 5-Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z. B. die Bindung von Vitronectin an
den Integrinrezeptor. Integrine sind membrangebundene, heterodimere Glycoproteine, die aus einer α -Untereinheit und
einer kleineren β -Untereinheit bestehen. Die relative Affinität und Spezifität für eine Ligandenbindung wird durch Kom-
bination der verschiedenen α - und β -Untereinheiten bestimmt. Besondere Wirksamkeit zeigen die erfindungsgemäßen
Verbindungen im Fall der Integrine α v β 1, α v β 3, α v β 5, α II β 3 sowie α v β 6 und α v β 8, bevorzugt von α v β 3 und α v β 5,
55 sowie α II β 3. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potente Inhibitoren des Vitronectinrezeptors
 α v β 3 und/oder α v β 5 und/oder des Fibrinogenrezeptors α II β 3. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders
bevorzugt Inhibitoren des Vitronectinrezeptors α v β 3.

Essentiell für die Aktivität von Integrinhibitoren ist die Anwesenheit einer Säurefunktion in einem geeigneten Ab-
stand zu einem Basenzentrum. Durch Anpassung der Spacerlänge und Art des Basenzentrums kann die Aktivität und
60 Spezifität gesteuert werden. Als zentrales Templat eignet sich Indol.

Das α v β 3 Integrin wird auf einer Reihe von Zellen, z. B. Endothelzellen, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur bei-
spielsweise der Aorta, Zellen zum Abbau von Knochenmatrix (Osteoklasten) oder Tumorzellen, exprimiert.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J. W.
Smith et al. in J. Biol. Chem. 1990, 265, 12267-12271 beschrieben wird.

65 B. Felding-Habermann und D. A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. 1993, 5, 864 die Bedeutungen der In-
tegrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder, speziell in Bezug auf den
Vitronectinrezeptor α v β 3.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und ex-

DE 100 06 139 A 1

trazellulären Matrixproteinen ist von P. C. Brooks, R. A. Clark und D. A. Cheresh in Science 1994, 264, 569–571 beschrieben.

Die Möglichkeit der Inhibition dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P. C. Brooks, A. M. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier und D. A. Cheresh in Cell 1994, 79, 1157–1164 beschrieben. Es wurden darin z. B. $\alpha\beta_3$ -Antagonisten oder Antikörper gegen $\alpha\beta_3$ beschrieben, die eine Schrumpfung von Tumoren durch Einleiten von Apoptose bewirken.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfundungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest erbracht werden, analog der Methode von F. Mitjans et al., J. Cell Science 1995, 108, 2825–2838.

P. C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest. 1995, 96, 1815–1822 $\alpha\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumor-induzierter angiogener Krankheiten.

Die Verbindungen können die Bindung von Metallproteininasen an Integreine hemmen und so verhindern, daß die Zellen die enzymatische Aktivität der Proteinase nutzen können. Ein Beispiel ist in der Hemmbarkeit der Bindung von MMP-2 (Matrix-Metallo-Proteinase-2-) an den Vitronectin-Rezeptor $\alpha\beta_3$ durch ein Cyclo-RGD-Peptid zu finden, wie in P. C. Brooks et al., Cell 1996, 85, 683–693 beschrieben.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese eingesetzt werden.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa oder $\alpha\beta_3$) blockieren, verhindern die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase und können daher als antimetastatisch wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, bei denen Tumore chirurgisch entfernt oder angegriffen werden. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch die Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt. Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Ligandenbindung an die entsprechenden Integrinrezeptoren, z. B. $\alpha\beta_3$ oder $\alpha\text{IIb}\beta_3$, auf aktivierte Blutplättchen vermittelt wird, können die entsprechenden Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von-Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäseriver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 1962, 4832, 927–929) nachweisen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen des Kreislaufs, Thrombose, Herzinfarkt, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, wie Tumorentwicklung oder Tumormetastasierung, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubrotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, Multiplesklerose, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfection, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung des Heilungsprozesses.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigand et al. in Infection and Immunity, 1988, 2851–2855 beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

Ein Maß für die Aufnahme eines Arzneimittelwirkstoffs in einen Organismus ist seine Bioverfügbarkeit.

Wird der Arzneimittelwirkstoff in Form einer Injektionslösung dem Organismus intravenös zugefügt, so liegt seine absolute Bioverfügbarkeit, d. h. der Anteil des Pharmakons, der unverändert im systemischen Blut, d. h. in den großen Kreislauf gelangt, bei 100%.

Bei oraler Vergabe eines therapeutischen Wirkstoffs liegt der Wirkstoff in der Regel als Feststoff in der Formulierung vor und muß sich daher zuerst auflösen, damit er die Eintrittsbarrieren, beispielsweise den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, nasale Membranen oder die Haut, insbesondere das Stratum corneum, überwinden kann bzw. vom Körper resorbiert werden kann. Daten zur Pharmakokinetik, d. h. zur Bioverfügbarkeit können analog zu der Methode von J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 1999, 88, 313–318 erhalten werden.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als $\alpha\beta$ -Integrinhibitoren.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate als GPIIb/IIIa-Antagonisten.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren stereoisome-

DE 100 06 139 A 1

ren Formen auftreten. Alle diese Formen (z. B. D- und L-Formen) und deren Gemische (z. B. die DL-Formen) sind in der Formel eingeschlossen.

In die erfundungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1 sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfundungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Ferner können freie Aminogruppen oder freie Hydroxygruppen als Substituenten von Verbindungen der Formel I mit entsprechenden Schutzgruppen versehen sein.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungschaft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Additionsverbindungen mit Alkoholen, wie z. B. mit Methanol oder Ethanol.

Gegenstand der Erfahrung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate nach Anspruch 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie ihrer Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 15 a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysernden Mittel in Freiheit setzt, oder
b) einen Rest R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und/oder R⁶ in einen anderen Rest R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und/oder R⁶ umwandelt, indem man beispielsweise
 - i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwandelt,
 - ii) einen Ester verseift,
 - iii) eine Aminogruppe alkyliert oder acyliert,
 - iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25 In den vorstehenden Formeln bedeutet Z Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. Z bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

30 Besonders bevorzugt für Z ist Methyl oder Ethyl.

Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen kann linear oder verzweigt sein und hat vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

35 Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen bedeutet Methylen der Ethylen, wobei mindestens eine C-H-Bindung des Alkylen durch eine C-R⁴- oder C-R⁵-Bindung substituiert sein kann.

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach R⁸ substituiertes Aryl, wobei Aryl Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl bedeutet. Vorzugsweise ist Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁸ substituiertes Phenyl oder Naphthyl. Besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Phenyl.

40 Ar bedeutet daher bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl oder 3-Chlor-4-Fluorphenyl, 4-Fluor-2-hydroxyphenyl, Naphthalin-1-yl, Naphthalin-2-yl oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chlor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxy-naphthalin-1-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chlor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxy-naphthalin-2-yl.

Ganz besonders bevorzugt ist Ar Phenyl.

C(O)Z bedeutet Alkanoyl und ist vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

C(O)-Ar bedeutet Aroyl, wobei Ar die oben genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist Benzoyl.

55 COO-(CH₂)_o-Ar bedeutet Arylalkyloxycarbonyl, wobei -(CH₂)_o-Ar eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt ist Benzyloxycarbonyl.

Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Cycloalkyl bedeutet ebenfalls mono- oder bicyclische Terpene, vorzugsweise p-Menthyl, Menthol, Pinan, Bornan oder Campher, wobei jede bekannte stereoisomere Form eingeschlossen ist oder Adamantyl. Für Campher bedeutet dies sowohl L-Campher als auch D-Campher.

-(CH₂)_o-Ar bedeutet bevorzugt Ar für o = 0 oder Benzyl, Phenylethyl oder Naphthylmethyl für o = 1 oder 2. Besonders bevorzugt für -(CH₂)_o-Ar ist Benzyl, für o = 1 oder Ar, für o = 0.

Hal bedeutet F, Cl, Br oder I, besonders bevorzugt F, Cl oder Br.

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-

DE 100 06 139 A 1

Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 4- oder 5-Benzothiadiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrol, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyl.

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 4-Pyridyl oder 4-Benzothiadiazolyl.

Het¹ ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het¹ kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-1-, -2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1 H-Indolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,5-Dihydro-imidazol-4-on-2- oder -5-yl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl.

Die genannten heterocyclischen Ringe können auch ein- oder zweifach durch =O oder NHZ substituiert sein.

Het¹ bedeutet besonders bevorzugt 2-Pyridyl, 2-Benzimidazolyl oder 2-Imidazolyl.

A und B sind jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung, wobei R⁷ eine der nachfolgend genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für A ist NH, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung, ganz besonders bevorzugt NH. Besonders bevorzugt für B ist O, CONH oder eine direkte Bindung, ganz besonders bevorzugt O.

X bedeutet unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen, wobei R⁴ oder R⁵ eine der nachstehend beschriebenen Bedeutungen haben, oder eine direkte Bindung. Besonders bevorzugt bedeutet X eine Bindung oder durch Phenyl substituiertes Methylen. Ganz besonders bevorzugt bedeutet X eine direkte Bindung. m bedeutet 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6. Besonders bevorzugt ist m 1, 2, 3 oder 4. Ganz besonders bevorzugt ist m 3 oder 4. n bedeutet 0, 1 oder 2. Besonders bevorzugt ist n 0.

R¹ bedeutet H, Z oder -(CH₂) Ar, wobei Z und -(CH₂)₆-Ar eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für R¹ ist H.

R² bedeutet H, R⁷ oder -C(O)Z, wobei R⁷ eine der nachstehenden Bedeutungen hat und Z eine der zuvor erwähnten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugt für R² ist H, Methyl oder Acetyl. Ganz besonders bevorzugt ist R² H.

R³ bedeutet NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ oder Het¹, wobei R⁶ eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen hat und Het¹ eine der zuvor genannten Bedeutungen hat. Bevorzugt für R⁴ ist Amino, Guanidino, NH₂Boc, -C(=N-Boc)-NH₂Boc, -NH-C(=N-Boc)-NH₂Boc, -NBoc-C(=N-Boc)-NH₂, wobei Boc tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet oder 1H-Imidazol-2-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Pyrrol-2-yl, 4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl, 3,5-Dihydro-imidazol-4-on-2-yl, Pyridin-2-yl oder 1,4,5,6-Tetrahydro-pyrimidin-2-yl. Besonders bevorzugt für R⁵ ist 1H-Imidazol-2-yl oder Pyridin-2-yl.

R⁴ und R⁵ bedeuten jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-Ar, -C(O)-(CH₂)₆-R⁷, -C(O)-(CH₂)₆-Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het, wobei Ar, -(CH₂)₆-Ar und Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R⁶ oder R⁷ eine der nachstehenden Bedeutungen haben.

-C(O)-(CH₂)₆-Ar bedeutet vorzugsweise Phenylcarbonyl, Benzylcarbonyl oder Phenyloethylcarbonyl.

In -C(O)-(CH₂)₆-R⁷ hat R⁷ eine der nachstehend angegebenen Bedeutungen. -C(O)-(CH₂)₆-R⁷ bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butanoyl, Cyclohexylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylmethylcarbonyl oder Cyclohexylethylcarbonyl. In -C(O)-(CH₂)₆-Het hat Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen. Vorzugsweise bedeutet -C(O)-(CH₂)₆-Het Pyridin-4-ylcarbonyl, Pyridin-4-ylmethyl-carbonyl oder Pyridin-4-ylethyl-carbonyl.

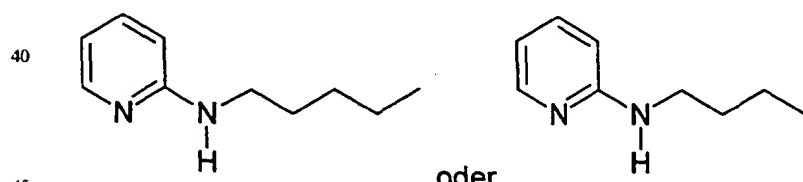
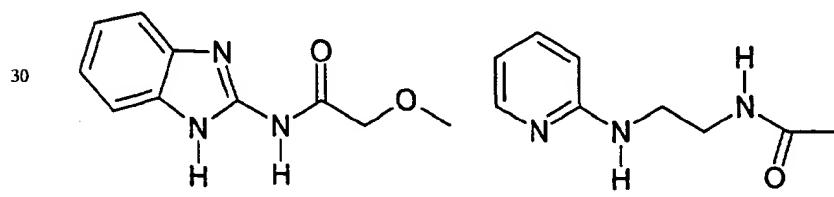
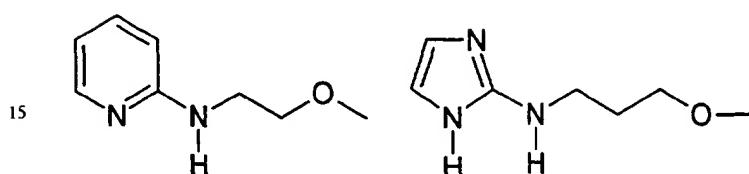
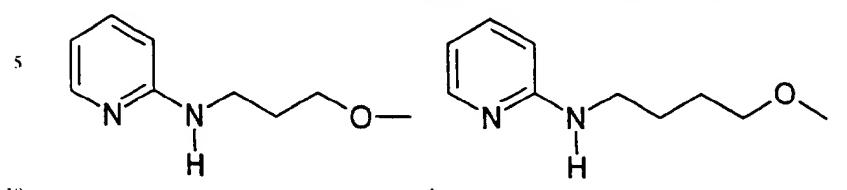
Vorzugsweise sind R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, Phenyl, 4-Methylphenyl, Phenoxy carbonylaminio, Benzamido, Benzensulfonamido, Phenylamino, Pyridin-4-yl, Benzothiadiazol-4-yl, Naphthalin-1-yl oder Naphthalin-2-yl. Besonders bevorzugt ist R⁴ Phenyl. Besonders bevorzugt ist R⁵ H.

R⁶ ist vorzugsweise H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₆-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het, wobei Ar und Het eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben und R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet. R⁶ ist bevorzugt H, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl.

R⁸ bedeutet Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₆-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder C(O)R¹, wobei Hal, Z, -(CH₂)₆-Ar und R¹ eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben.

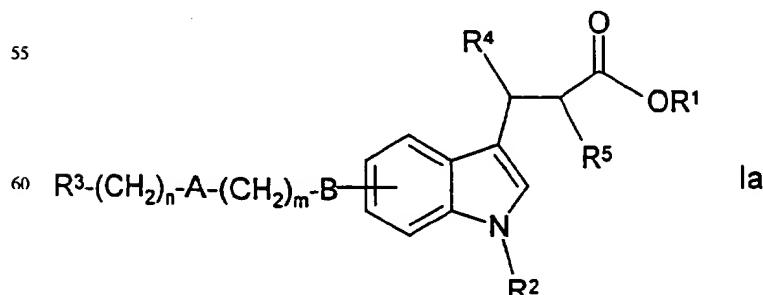
R^9 bedeutet CN oder $\text{N}(O)_2$.

Bevorzugte Ausführungen für den Substituenten $R^3-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-B-$ sind



Bevorzugt befindet sich der Substituent $R^3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-A-(CH}_2\text{)}_m\text{-B-}$ in der 5- oder 6-Position des Indolrings, besonders bevorzugt in 6-Position.

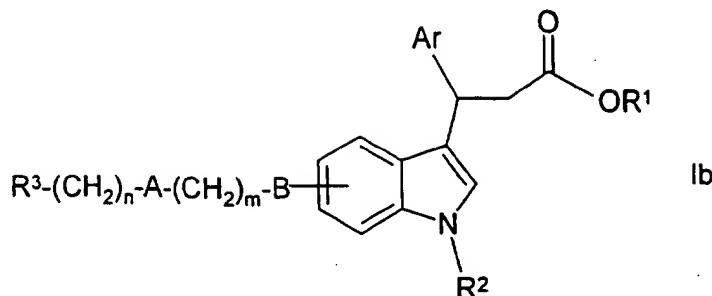
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia X eine direkte Bindung bedeutet



65 in Ib X eine direkte Bindung,
 $R^2 H$,
 $R^5 H$ und

DE 100 06 139 A 1

R⁴ Ar bedeutet



in Ic X eine direkte Bindung,

R⁵ H und

R⁴ Ar oder Het,

bedeutet;

in Id X eine direkte Bindung,

R⁵ H,

B O,

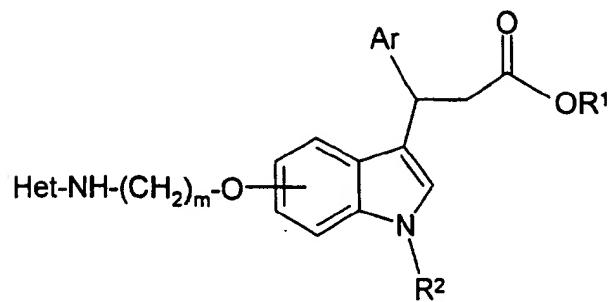
A NH,

n 0,

m 3 oder 4,

R³ Het und

R⁴ Ar bedeutet



in Ie X eine direkte Bindung,

R⁵ H,

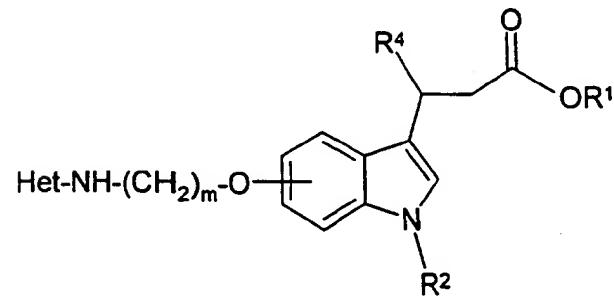
B O,

A NH,

n 0,

m 3 oder 4 und

R³ Het bedeutet



in If X unsubstituiertes oder durch Ar substituiertes Methylen,

R² H,

R⁵ H oder Ar und

R⁴ oxo bedeutet

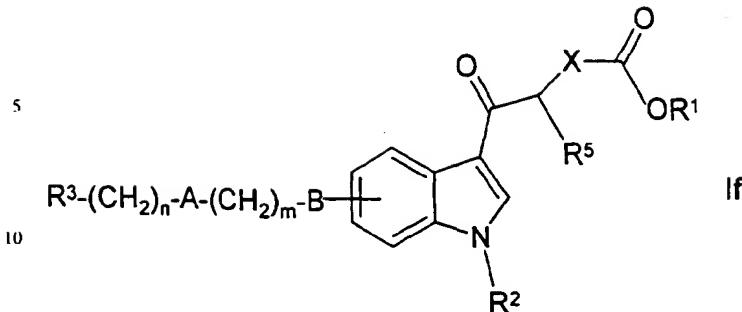
45

50

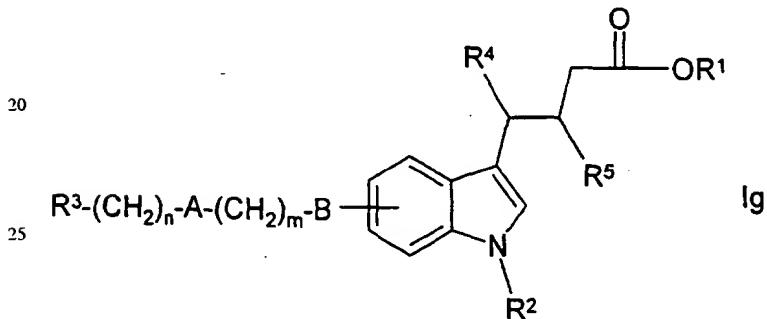
55

60

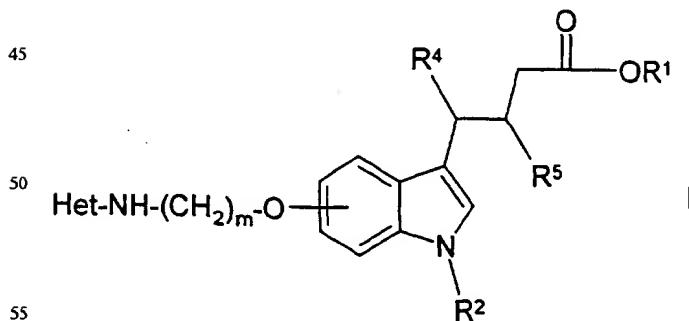
65



15 in Ig X Methylen bedeutet,



- 30 in Ih X Methylen,
R⁴ H oder Ar,
R⁵ H oder Ar und
R² H bedeutet;
in li X Methylen,
35 R⁴ H oder Ar,
R⁵ H oder Ar,
B O,
A NH,
n O,
40 m 3 oder 4
R³ Het und
R² H bedeutet



55 Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houwen-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 umsetzt.

60 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder

DE 100 06 139 A 1

Hydroxygruppen enthalten, insbesondere solche, die anstelle einer H-N-Gruppe eine SG¹-N-Gruppe tragen, worin SG¹ eine Aminoschutzgruppe bedeutet und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOSG² tragen, worin SG² eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere – gleiche oder verschiedene – geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden (vgl. dazu: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P. J. Kocienski, Protecting Groups, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New-York, 1994, H. Kunz, H. Waldmann in Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 6 (Hrsg. B. M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt), Pergamon, Oxford, 1991, S. 631–701).

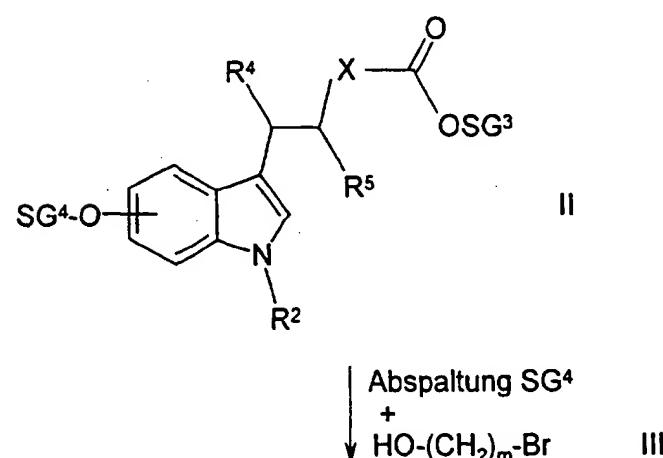
Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren). Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Synthesesequenz) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1–20 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluoyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxy carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Boc, 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ (synonym mit Z), 4-Methoxy-benzylloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzylloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); 2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Boc, Fmoc und Aloc, ferner Z, Benzyl und Acetyl.

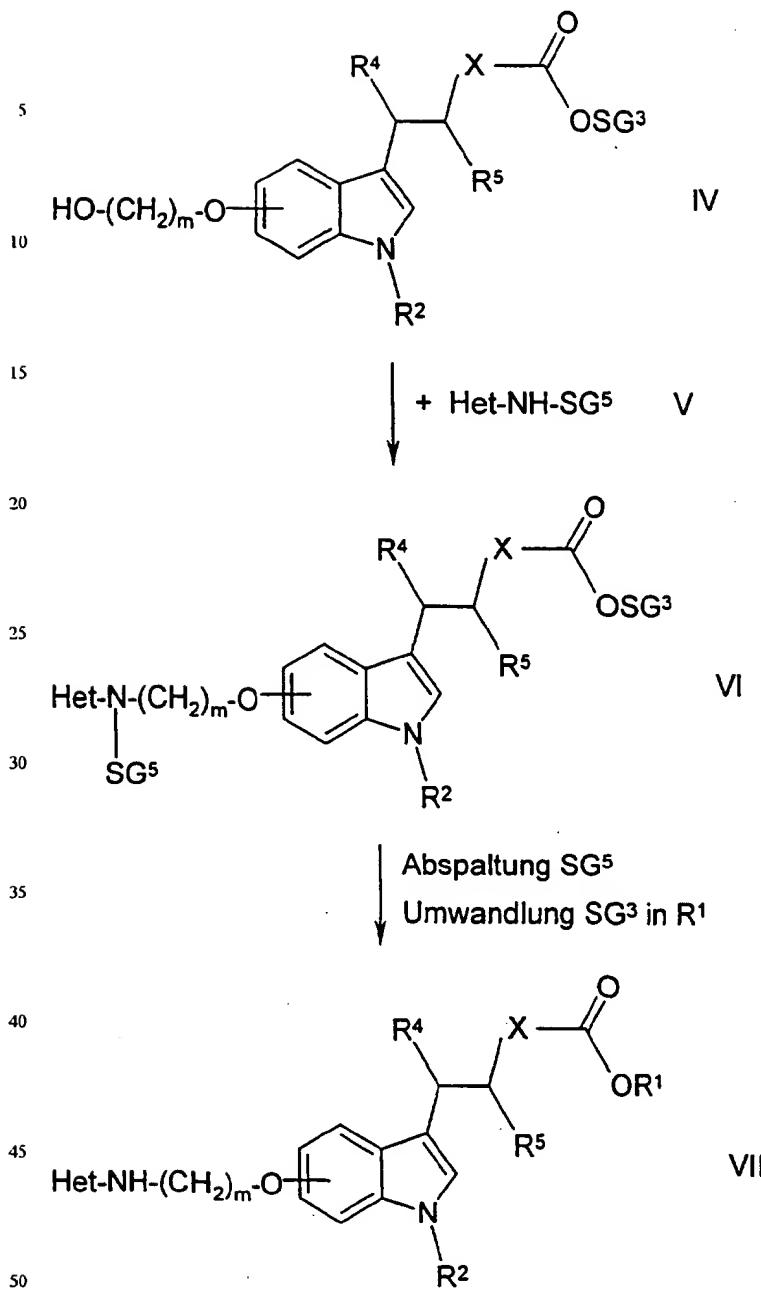
Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl-, Aroyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-silylgruppen oder O,O- oder O,S-Acetale. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Synthesesequenz wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1–20, insbesondere 1–10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u. a. Aralkylgruppen wie Benzyl, 4-Methoxybenzyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl, Aroylgruppen wie Benzoyl oder p-Nitrobenzoyl, Acylgruppen wie Acetyl oder Pivaloyl, p-Toluoisulfonyl, Alkylgruppen wie Methyl oder tert.-Butyl, aber auch Allyl, Alkylsilylgruppen wie Trimethylsilyl (TMS), Triisopropylsilyl (TIPS), tert.-Butyldimethylsilyl (TBS) oder Triethylsilyl, Trimethylsilylethyl, Aralkylsilylgruppen wie tert.-Butyldiphenylsilyl (TBDPS), cyclische Acetale wie Isopropyliden-, Cyclopentyliden-, Cyclohexyliden-, Benzyliden-, p-Methoxybenzyliden- oder o,p-Dimethoxybenzylideneacetal, acyclische Acetale wie Tetrahydropyranyl (Thp), Methoxymethyl (MOM), Methoxyethoxymethyl (MEM), Benzyloxymethyl (BOM) oder Methylthiomethyl (MTM). Besonders bevorzugte Hydroxyschutzgruppen sind Benzyl, Acetyl, tert.-Butyl oder TBS.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten ist für die jeweils benutzte Schutzgruppe aus der Literatur bekannt (z. B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P. J. Kocienski, Protecting Groups, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New-York, 1994). Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Verbindungen der Formel I, in denen R³ = Het, B = O, A = NH und n = 0 bedeutet, können vorzugsweise nach folgendem Reaktionsschema 1 erhalten werden. SG³ oder SG⁴ sind Hydroxyschutzgruppen, wie zuvor definiert. SG⁵ ist eine Aminoschutzgruppe, wie zuvor beschrieben. Die in den Verbindungen II–VII genannten Reste X, R¹, R², R⁴ und R⁵ und die Variable m haben die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Reaktionsschema 1

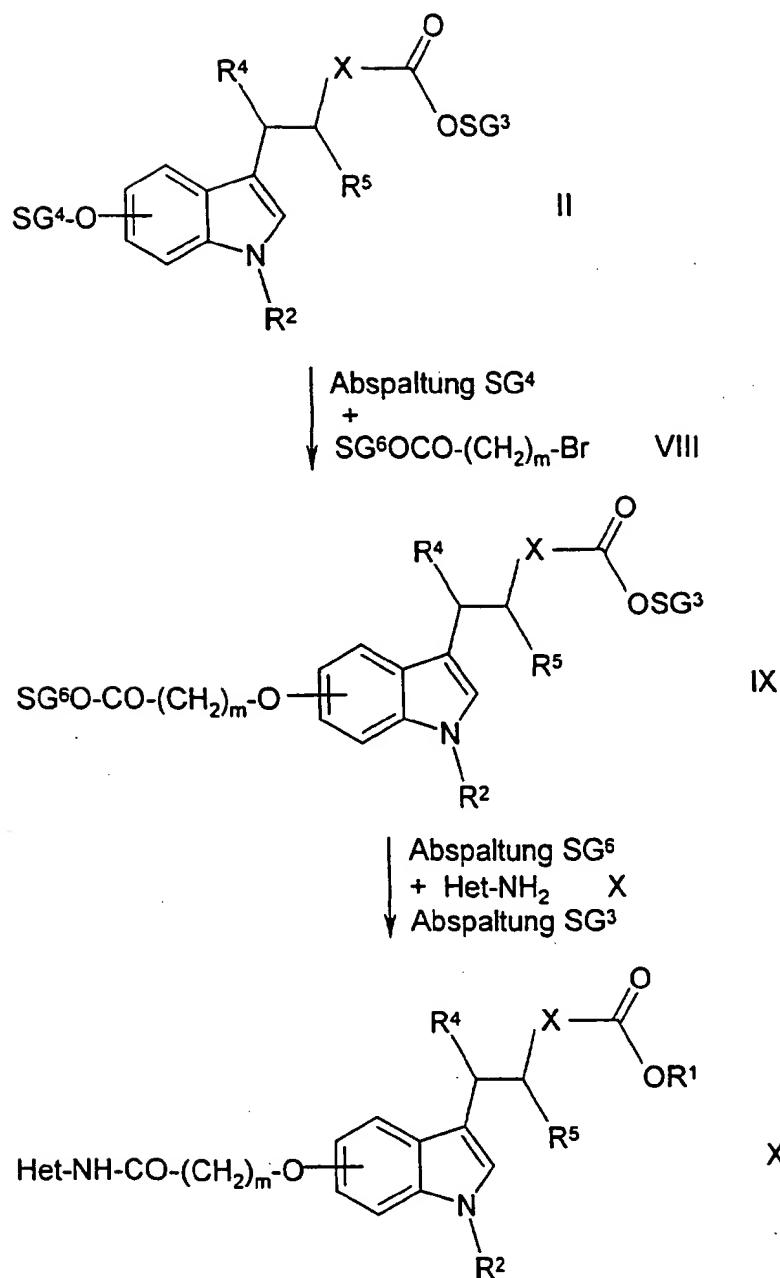




Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG⁴ der Verbindung der Formel II unter den entsprechenden bekannten Reaktionsbedingungen wird analog zu Reaktionsbedingungen von nucleophilen Substitutionen mit der Verbindung der Formel III umgesetzt. Unter den bekannten Reaktionsbedingungen für eine Mitsunobu Reaktion [Literatur: O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28] wird im nachfolgenden Schritt mit einer Verbindung der Formel V umgesetzt und die Aminoschutzgruppe SG⁵ entsprechend deblockiert. Eine Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG³ führt zu einer freien Säure der Formel VII (R¹ = H). Gegebenenfalls wird die Hydroxyschutzgruppe SG³ in einen Substituenten R¹ umgewandelt.

Verbindungen der Formel I, in denen R³ = Het, B = O, A = NHCO und n = 0 bedeutet, können vorzugsweise nach folgendem Reaktionsschema 2 erhalten werden. SG³, SG⁴ oder SG⁶ sind Hydroxyschutzgruppen, wie zuvor definiert. Die in den Verbindungen II, VIII bis XI genannten Reste X, R¹, R², R⁴ und R⁵ und die Variable m haben die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Reaktionsschema 2



Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^4 der Verbindung der Formel II unter den entsprechenden bekannten Reaktionsbedingungen wird analog zu Reaktionsbedingungen von nucleophilen Substitutionen mit der Verbindung der Formel VIII umgesetzt. Nach Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^6 wird unter den bekannten Reaktionsbedingungen für peptidologische Kupplungen mit einer Verbindung der Formel X umgesetzt. Eine Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe SG^3 führt zu einer freien Säure der Formel XI ($\text{R}^1 = \text{H}$). Gegebenenfalls wird die Hydroxyschutzgruppe SG^3 in einen Substituenten R^1 umgewandelt.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und/oder R^6 in einen anderen Rest $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und/oder R^6 umwandelt. So ist es möglich, einen Ester der Formel I unter Standardbedingungen, z. B. NaOH in Dioxan/Wasser, 0–60°C. zu verseifen.

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z. B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z. B. Pd/C.

- Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($R^3 = -C(=NH)-NH_2$) kann man an ein Nitril der Formel I Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H_2S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z. B. CH_3I , in den entsprechenden S-Alkylimidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH_3 zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z. B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesem mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

- Die Umwandlung einer Aminogruppe in eine Guanidinogruppe erfolgt mit einem amidierenden Mittel, z. B. 1-Amino-3,5-dimethylpyrazol (DPFN), das insbesondere in Form seines Nitrats eingesetzt wird. Man arbeitet zweckmäßig unter Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin in einem inertem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise zwischen 60 und 120°C.

- Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inertem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°C.

- Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inertem Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, schweflige Säure, Dithionsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie z. B. Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisenäsäure, Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Hexadecansäure, Octadecansäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trinethoxybenzocäsäure, Adamantancarbonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Glycolsäure, Embonsäure, Chlorphenoxyessigsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin, Glyoxylsäure, Palmitinsäure, Parachlorphenoxyisobuttersäure, Cyclohexancarbonsäure, Glucose-1-phosphat, Naphthalin-mono- und disulfonsäuren oder Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden. Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall- oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Als Salze kommen ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzylethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

- Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens ein chirales Zentrum und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Isomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z. B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z. B. Dinitrobenzoyl-phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z. B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z. B. im Volumenverhältnis 82 : 15 : 3.

Eine Diastereomerentrennung kann auch durch Standardreinigungsprozesse, wie z. B. Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation erfolgen.

Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

- Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate, die insbesondere auf nicht-chemischem Wege hergestellt werden. Hierbei können die Verbindungen der Formel I zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

- Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylen glykole, Polyethylen glykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe. Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO_2 oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweck-

DE 100 06 139 A 1

mäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrinhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren, Restenosen, diabetischer Retinopathie, makularer degenerativer Krankheit oder rheumatoider Arthritis.

Dabei werden die erfundungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in WO 99/30713 und WO 94/12478 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man wäscht die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, gegebenenfalls mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, durch präparative HPLC und/oder durch Kristallisation. Die gereinigten Verbindungen werden gegebenenfalls gefriergetrocknet.

HPLC: Eluent A = Wasser + 0,3% TFA, Eluent B = Acetonitril/Wasser + 0,3% TFA im Verhältnis 4 : 1. R_t bedeutet Retentionszeit. R_f bedeutet Retentionsfaktor.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Beispiel 1

1. 5-[Phenyl-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion 2

5 g (22,4 mmol) 6-Benzylxy-indol werden mit 2,26 ml (22,4 mmol) Benzaldehyd und 3,23 g (22,4 mmol) Meldrum-säure (2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion) in 100 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und in Gegenwart von 129 mg (1,1 mmol) L-Prolin bei 30°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt (3 h, DC-Kontrolle). Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht diesen mit Ether aus. Nach gutem Trocknen wird das Rohprodukt 5-[Phenyl-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-methyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4,6-dion ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 50 : 50 → 1 : 99 in 1 h mit A = Wasser + 0,3% TFA, B = Acetonitril/Wasser + 0,3% TFA 4 : 1) R_t = 41,4 min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, R_f = 0,3;

FAB-MS: M + 1 = 456.

2. 3-Phenyl-3-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 3

5 g (11 mmol) 2 werden mit 300 mg Kupferpulver und 3 ml getrocknetem Ethanol in 30 ml wasserfreiem Pyridin vorgelegt und 3 h unter Rückfluß und Röhren gekocht (DC-Kontrolle). Anschließend filtriert man über Kieselgur, engt die Lösung ein und nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf. Es wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-O-benzyl-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester, der durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Aceton 20 : 1 als Eluent gereinigt wird.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 50 : 50 → 1 : 99 in 1 h wie oben) R_t = 54 min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, R_f = 0,7;

FAB-MS: M + 1 = 400.

3. 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 4

3,7 g (9,26 mmol) 3 werden in 60 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck 2,5 h in Gegenwart von 900 mg Palladium/10% auf Aktivkohle hydriert. Nach vollständiger Benzylspaltung filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit etwas Ethanol nach und engt die Lösung ein. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) R_t = 40,3 min;

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, R_f = 0,2;

FAB-MS: M + 1 = 310.

4. 3-Phenyl-3-[6-(3-hydroxy-propyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 5

1,2 g (3,88 mmol) 4 werden mit 0,66 ml (7,6 mmol) 3-Brom-1-propanol und 2,1 g (15,2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen filtriert man vom unlöslichen Rückstand und engt das Filtrat ein. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Eluentengradient Toluol/Aceton 9 : 1 → 4 : 1) gereinigt werden. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(3-hydroxy-propyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) R_t = 42,4 min;

65

DE 100 06 139 A 1

DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, $R_f = 0.1$;
FAB-MS: M + 1 = 368.

5. 3-Phenyl-3-(6-{3-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 6

In 7.5 ml wasserfreiem THF werden 500 mg (1.36 mmol) 5 und 550 mg (2.04 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-pyridin und 907 mg (2.72 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) vorgelegt und dazu bei Raumtemperatur eine Lösung von 0.32 ml (2.04 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (Diethylazodicarboxylat, DEAD) in 7.5 ml THF innerhalb von 30 min zugetropft. Die DC-Kontrolle zeigt nach 1.5 h einen vollständigen Umsatz. Das Polymer wird abfiltriert, die Lösung mit etwas Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand lässt sich durch Chromatographie an Kieselgel (Eluentengradient Toluol/Aceton 20 : 1 → 4 : 1). Man erhält 3-Phenyl-3-(6-{3-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäureethylester.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 56.1$ min;
DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, $R_f = 0.5$;
FAB-MS: M + 1 = 619.

6. 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäureethylester 7

275 mg (0.44 mmol) 6 werden mit 500 mg Zinkstaub, 0.5 ml Wasser und 0.5 ml Essigsäure in 5 ml THF bei Raumtemperatur 2.5 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion filtriert man vom Zink ab, engt die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC an RP-18 (Eluentengradient Wasser/Acetonitril 99 : 1 → 1 : 99). Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 42.8$ min;
FAB-MS: M + 1 = 444.

7. 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure 8

80 mg (0.18 mmol) 7 werden in 2 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht mit 0.9 ml 1 N NaOH (0.9 mmol) gerührt. Nach vollständiger Esterspaltung neutralisiert man die Lösung mit etwas Essigsäure. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC erhält man 3-Phenyl-3-{6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat; Smp. 232° (Zers.).
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 34.7$ min;
FAB-MS: M + 1 = 416.

35

Beispiel 2

1. 3-Phenyl-3-(6-{3-[(imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 9
40 Entsprechend Beispiel 1.5 werden zu einer Lösung von 500 mg (1.36 mmol) 5, 527 mg (2.04 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonylamino)-imidazol in 7.5 ml wasserfreiem THF 907 mg (2.72 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) zugegeben und anschließend bei Raumtemperatur 0.32 ml (2.04 mmol) DEAD langsam zugetropft. Man röhrt die Lösung über Nacht, filtriert vom Polymer ab, wäscht die THF-Lösung mit Wasser und engt nach dem Trocknen über 45 $MgSO_4$ ein. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-{3-[(imidazol-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-propyloxy}-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester Trifluoracetat.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 47.5$ min
FAB-MS: M + 1 = 608.

50

2. 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure-ethylester 10

Entsprechend Beispiel 1.6 werden 185 mg (0.304 mmol) 9 mit 400 mg Zinkstaub und 0.4 ml Essigsäure in 4 ml THF umgesetzt und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch präparative HPLC an RP-18. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäureethylester Trifluoracetat.
55 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 40.9$ min;
FAB-MS: M + 1 = 433.

65

3. 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure 11

60 25 mg (0.058 mmol) 10 werden in 1 ml Dioxan mit 0.3 ml 1 N HCl (0.3 mmol) 36 h bei 70°C gerührt. Man erhält 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure. Nach präparativer HPLC erhält man 3-Phenyl-3-{6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl}-propionsäure Trifluoracetat.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 33.4$ min;
FAB-MS: M + 1 = 405.

Beispiel 3

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus der Umsetzung von 6-Benzylxy-indol

DE 100 06 139 A 1

mit 4-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 5
mit 3-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(3-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(3-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 10
mit 2-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(2-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(2-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 15
mit 4-Trifluormethyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer IIPLC: 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 20
mit 4-Methoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 25
mit 4-Ethoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 30
mit 4-Chlor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Chlor-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Chlor-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 35
mit 4-Fluor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Fluor-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Fluor-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 40
mit Pyridin-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Pyridin-4-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Pyridin-4-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 45
mit Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 50
mit Naphthalin-1-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Naphthalin-1-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-1-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat oder 55
mit Naphthalin-2-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Naphthalin-2-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-2-yl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat. 60

Beispiel 4

Analog zu Beispiel 1 und Beispiel 2 erhält man aus der Umsetzung von 6-Benzylxyloxy-indol mit 4-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 45
mit 3-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(3-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(3-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 50
mit 2-Methyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(2-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(2-Methyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 55
mit 4-Trifluormethyl-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 60
mit 4-Methoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Methoxy-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 65
mit 4-Ethoxy-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer IIPLC: 3-(4-Ethoxy-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 70
mit 4-Chlor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Chlor-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Chlor-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 75
mit 4-Fluor-benzaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-(4-Fluor-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-(4-Fluor-phenyl)-3-[6-[3-(imidazol-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 80
mit Pyridin-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Pyridin-4-yl-3-[6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Pyridin-4-yl-3-[6-[3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; 85

DE 100 06 139 A 1

- mit Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-[6-(3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-3-[6-(3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat; mit Naphthalin-1-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Naphthalin-1-yl-3-[6-(3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-1-yl-3-[6-(3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat oder mit Naphthalin-2-carbaldehyd und anschließender Synthesesequenz 3-Naphthalin-2-yl-3-[6-(3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Naphthalin-2-yl-3-[6-(3-(imidazol-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

10

Beispiel 5

1. 3-Phenyl-3-[6-(4-hydroxy-butyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 12

- 15 Analog zu Beispiel 1.4 werden 1.2 g (3.88 mmol) 3-Phenyl-3-(6-hydroxvindol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 1.16 g (7.6 mmol) 4-Brom-1-butanol in Gegenwart von 2.1 g (15.2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton umgesetzt. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(4-hydroxy-butyloxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h wie oben) $R_t = 43.4$ min;
DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, $R_f = 0.13$;

20 FAB-MS: $M + 1 = 382$.

2. 3-Phenyl-3-[6-(4-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 13

- 25 Die Umsetzung von 170 mg (0.45 mmol) 12 mit 178 mg (0.66 mmol) 2-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-amino)-pyridin in Gegenwart von 293 mg (0.88 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden) und 0.103 ml (0.66 mmol) DEAD in 6 ml THF entspricht Bspicil 1.5 liefert nach Aufarbeitung und Chromatographic 3-Phenyl-3-[6-(4-[(pyridin-2-yl)-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)-amino]-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h wie oben) $R_t = 57.4$ min;
30 DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, $R_f = 0.47$;
FAB-MS: $M + 1 = 633$.

3. 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäureethylester 14

- 35 Analog zu Beispiel 1.6 erhält man nach Troc-Spaltung mit Zink in Essigsäure/THF 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h wie oben) $R_t = 44.3$ min;
FAB-MS: $M + 1 = 458$.

40 4. 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure 15

- Analog zu Beispiel 1.7 erhält man nach basischer Ethylesterspaltung mit 1 N Natronlauge in Dioxan 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.
45 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h wie oben) $R_t = 36.1$ min;
FAB-MS: $M + 1 = 430$.

Beispiel 6

- 50 1. Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 5-Benzylxy-indol mit Benzaldehyd und Meldrumsäure und nachfolgender Synthesesequenz 3-Phenyl-3-[5-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[5-[3-(pyridin-2-yl-amino)-propyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat, Smp. 240° (Zers.).
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h wie oben) $R_t = 33.5$ min;
55 FAB-MS: $M + 1 = 416$.
2. Analog zu Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 5-Benzylxy-indol mit Benzaldehyd und Meldrumsäure und nachfolgender Synthesesequenz mit 4-Brom-1-butanol 3-Phenyl-3-[5-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure. Nach präparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[5-[4-(pyridin-2-yl-amino)-butyloxy]-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.
60 HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h wie oben) $R_t = 35.1$ min;
FAB-MS: $M + 1 = 430$.

Beispiel 7

65 1. 3-Phenyl-3-[6-(tert.butoxy-carbonylmethoxy)-indol-3-yl]-propionsäureethylester 18

Die analog zu Beispiel 1.1–1.3 hergestellte Verbindung 3-Phenyl-3-(6-hydroxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 4 (3.23 mmol) wird mit 0.94 ml (6.4 mmol) Bromessigsäure-tert.butylester und 1.8 g (13 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml

DE 100 06 139 A 1

Aceton bei 60°C über Nacht gerührt. Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle Toluol/Aceton 4 : 1) wird vom Rückstand abfiltriert, die Lösung eingengt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Toluol/Aceton 9 : 1) gereinigt. Man erhält 3-Phenyl-3-[6-(tert.butoxy-carbonylmethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester.
DC: Si-60, Toluol/Aceton 4 : 1, $R_f = 0.56$;
FAB-MS: M + 1 = 424.

5

2. 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester 19

1 g (2,36 mmol) 18 werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend engt man die Lösung ein und reinigt den Rückstand durch préparative HPLC an RP-18. Man erhält 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäureethylester Trifluoracetat.
Ausbeute: 320 mg (37% d. Th.) 19 als weißes, amorphes Pulver.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 40.72$ min;
FAB-MS: M + 1 = 368.

10

3. 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure-ethylester 20

100 mg (0.27 mmol) 19 werden mit 51 mg (0.54 mmol) 2-Amino-pyridin in Gegenwart von 112 mg (0.35 mmol) TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat), 11 mg (81 µmol) HOBT, (1-Hydroxybenzotriazol Hydrat) und 90 µl (0.82 mmol) 4-Methylmorpholin in 5 ml DMF über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung gießt man die Reaktionslösung auf 100 ml Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäureethylester.
HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = 40.96$ min;
FAB-MS: M + 1 = 444.

15

4. 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure 21

Die Umsetzung von 50 mg (113 µmol) 20 mit 0.15 ml 1-NaOH in 1 ml Dioxan liefert bei Raumtemperatur nach 24 h 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach préparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.
FAB-MS: M + 1 = 416.

20

30

Beispiel 8

35

1. Analog zu Beispiel 7.3 wird 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 2-Aminobenzimidazol umgesetzt. Man erhält nach Esterverseifung unter den Bedingungen von Beispiel 7.4 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach préparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.
FAB-MS: M + 1 = 455.

40

2. Analog zu Beispiel 7.3 wird 3-Phenyl-3-(6-carboxymethoxy-indol-3-yl)-propionsäure-ethylester mit 2-Aminimidazol umgesetzt. Man erhält nach Esterverseifung unter den Bedingungen von Beispiel 7.4 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure. Nach préparativer HPLC: 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure Trifluoracetat.

45

HPLC: (RP-18, Gradient A/B 99 : 1 → 1 : 99 in 1 h) $R_t = \text{xxx}$ min
FAB-MS: M + 1 = 405.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A

50

Injektionsgläser

55

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach de-stilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B

60

Suppositorien

65

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

DE 100 06 139 A 1

Beispiel C

Lösung

- 5 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D

10

Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

15

Beispiel E

Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F

25

Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G

30

Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

35

Beispiel H

Ampullen

40 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I

45

Inhalations-Spray

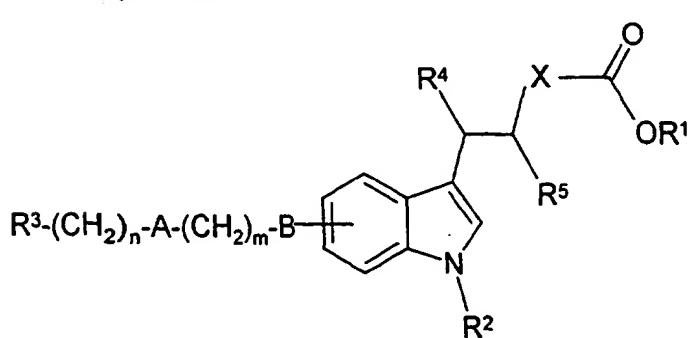
Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäß mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

50

Patentansprüche

1. Indol-3-yl-Derivate der Formel I

55



DE 100 06 139 A 1

worin

A und B jeweils unabhängig voneinander O, S, NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO oder eine direkte Bindung,
X unsubstituiertes oder durch R⁴ oder R⁵ monosubstituiertes Alkylen mit 1 bis 2 C-Atomen oder eine direkte Bindung,

R¹ H, Z oder -(CH₂)₀-Ar,

5

R² H, R⁷ oder -C(O)Z,

R³ NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ oder Het¹,
R⁴ oder R⁵ jeweils unabhängig voneinander H, oxo, R⁷, -(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-Ar, -C(O)-(CH₂)₀-R⁷, -C(O)-(CH₂)₀-Het, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ oder O-Het,

10

R⁶ H, -C(O)R⁷, -C(O)-Ar, R⁷, COOR⁷, COO-(CH₂)₀-Ar, SO₂-Ar, SO₂R⁷ oder SO₂-Het,

R⁷ Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,

15

R⁸ Hal, NO₂, CN, Z, -(CH₂)₀-Ar, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NH-C(O)R¹, NHCOOR¹ oder C(O)R¹,

20

R⁹ CN oder NO₂,

Z Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

25

Ar unsubstituiertes oder durch R⁸ substituiertes Aryl,

Hal F, Cl, Br oder I,

30

Het einen gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, wobei 1 oder 2 N- und/oder 1 oder 2 S- oder O-Atome vorliegen können und der heterocyclische Rest ein- oder zweifach durch R⁸ substituiert sein kann,

Het' einen mono- oder bicyclischen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, R⁷, OR⁷, CN, NHZ oder NO₂ substituiert sein kann,

35

n 0, 1 oder 2

m 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6.

40

o 0, 1 oder 2

bedeuten,

45

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

a) 3-Phenyl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;

50

b) 3-Phenyl-3-[6-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;

c) 3-Phenyl-3-[6-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;

55

d) 3-Phenyl-3-[5-[4-(pyridin-2-ylamino)-butoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;

e) 3-Phenyl-3-[5-[3-(pyridin-2-ylamino)-propoxy]-1H-indol-3-yl]-propionsäure;

60

f) 3-Phenyl-3-[6-(pyridin-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure;

g) 3-Phenyl-3-[6-(benzimidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure oder

65

h) 3-Phenyl-3-[6-(imidazol-2-yl-amidocarboxymethoxy)-indol-3-yl]-propionsäure

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvoly-sierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

70

oder

b) daß man einen Rest R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und/oder R⁶ in einen anderen Rest R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und/oder R⁶ umwandelt, indem man beispielsweise

75

i) eine Aminogruppe durch Umsetzung mit einem amidierenden Mittel in eine Guanidinogruppe umwan-

det,

ii) einen Ester verseift,

iii) eine Aminogruppe alkyliert oder acyliert,

iv) eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt,

80

und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als therapeutische Wirkstoffe.

85

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Integrinhibitoren.

90

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

95

7. Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.

100

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Entzündungen, rheumatischer Arthritis, makularer degenerativer Krankheit, diabetischer Retinopathie, Tumorerkrankungen, Osteoporose, Infektionen und Restenose nach Angioplastie.

105

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USTO)